Medical Library

Die Diagnose des Krebses aus dem Blutserum

mit eigenen Versuchen
nach dem Abderhaldenschen Dialysierverfahren.

Referent: Prof. Dr. Voelcker.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

in der

Medizin, Chirurgie und Geburtshilfe

einer

hohen medizinischen Fakultät
der Vereinigten Friedrichs-Universität Halle-Wittenberg

vorgelegt von

Johannes Werner Schwarzkopf
aus Halle (Saale).

Druck von Gebauer-Schwetschke A.-G., Halle (Saale).
1930.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40154019_0380

Eine der heimtückischsten Krankheiten, die den Menschen befallen, ist der Krebs. Viele Mittel und Wege zu ihrer Bekämpfung wurden versucht und blieben erfolglos. Endlich eröffnete die große Entwicklung der Chirurgie weite Möglichkeiten, Geschwülste operativ anzugehen, und manche Heilung für kürzere oder längere Zeit sehen wir heute nach einer frühzeitigen Radikaloperation. Notwendig für den Erfolg des chirurgischen Eingriffes ist aber, wie man sehr bald erkannte, daß der Patient, bevor das Carcinom schrankenlos in alle Gewebe hineinwuchert und in anderen Organen Tochtergeschwülste bildet, zur Operation kommt. Eine Entfernung in späteren Stadien des Wachstums ist nicht mehr möglich, und das einzige Mittel, das uns dann noch zu Gebote steht, die Röntgen- und Radiumbestrahlung, nur in wenigen Fällen wirklich erfolgreich. So kommt alles darauf an, die Krankheit rechtzeitig zu erkennen, um den Patienten sogleich dem Chirurgen zuführen zu können. Das beginnende Carcinom aber macht oft nur ganz geringe und unsichere Symptome, daß selbst eingehende klinische Untersuchung die Diagnosestellung nicht mit Sicherheit erlaubt. Als daher auf dem Gebiete der Infektionskrankheiten die Entdeckungen Paul Ehrlichs und seiner Schüler eine Diagnose dieser Krankheiten aus dem Blutserum ermöglichten, und die Brauchbarkeit dieser Methode sich erwies, versuchte man diese Arbeitsweise auch beim Carcinom anzuwenden. Allerdings handelte es sich dort zumeist um den Nachweis von Antikörpern, d. h. vom Organismus auf den Krankheitserreger gebildeter Reaktionsprodukte. Die Entdeckung einer solchen Reaktion war also nur dadurch möglich, daß man die Krankheitsursache kannte. Hier aber war, wie auch heute noch, die Ursache der Geschwulstbildung und malignen Entartung vorher normaler Gewebe keineswegs erforscht. Trotzdem erschien der Versuch nicht aussichtslos; denn der allmähliche Verfall des Krebskranken bis zum Stadium der schwersten Kachexie zeigte doch recht

deutlich die starke Rückwirkung des malignen Tumors auf den Gesamtorganismus und ließ die Auffindung besonderer Vorgänge im Blut des Kranken möglich erscheinen.

Fragen wir uns zunächst, welche Veränderungen im Blute und speziell in der chemischen Zusammensetzung des Blutserums eines Carcinomträgers gegenüber dem Normalen angetroffen wurden. Bei schon weiter ausgebreiteter Geschwulst war der auffallendste Befund im Blut eine bisweilen recht beträchtliche Verminderung der Erythrocytenzahl und eine Erhöhung des Wassergehaltes des Blutserums. Die Hydrämie hat eine deutliche Konzentrationserniedrigung zur Folge, die weiterhin bewirkt, daß der Gefrierpunkt tiefer liegt als normal. Von den physikalischen Eigenschaften des Blutes interessierte am meisten die Wasserstoffionenkonzentration. Es liegen von verschiedenen Forschern Untersuchungen hierüber vor. Roffo und Correa fanden bei Krebskranken in einem hohen Prozentsatz P_h-Werte, die über acht lagen, also eine Verschiebung nach der Seite der alkalischen Reaktion. Demgegenüber wurde von anderen — auch Büttner und Michaelis kamen zu dieser Ansicht — bei ihren Versuchen über das Säurebase-Gleichgewicht beim Krebs, wenn überhaupt, dann nur eine ganz geringe Erhöhung des Wasserstoffexponenten festgestellt. Zusammenfassend können wir heute sagen, daß beim Carcinom im allgemeinen keine wesentliche Verschiebung der Wasserstoffionenkonzentration auftritt. Wenn nun auch die Reaktion des Blutes, d. h. der Gehalt an aktuellen H- und OH-Ionen nahezu unverändert bleibt, so kann doch das Vermögen, Säure zu binden, durch das Freiwerden potentieller OH-Ionen Schwankungen unterliegen. Dementsprechend fand man beim Krebs und bei septischen Erkrankungen ein vermindertes Säurebindungsvermögen. Die bisweilen sich einstellende Säurevergiftung des Organismus durch Vermehrung der Acetonkörper ist wohl dadurch bedingt, daß der Sitz des Tumors im Verdauungstraktus eine genügende Nahrungszufuhr unmöglich macht. Über den Gehalt an anorganischen Bestandteilen im Serum Krebskranker herrscht kein Einstimmigkeit unter den Autoren. Jedoch scheinen nach neueren Untersuchungen keine wesentlichen Änderungen einzutreten. Eine Reihe von Beobachtungen liegen über den Phosphorgehalt der Erythrocyten vor. Der Serumphosphorgehalt ist nach Abderhalden konstant. Gröbly stellte als erster eine Er-

höhung der Phosphorsäurewerte in den roten Blutkörperchen fest. Von Vorschütz wurde dies bestätigt, und beide wollten diese Tatsache für die Differentialdiagnose des Carcinoms verwerten. Auch Friedrich Bernhard kam zu einem gleichen Ergebnis. Allerdings ist im Frühstadium des Carcinoms die Erhöhung der Werte zu gering, um eine diagnostische Bedeutung zu haben, und außerdem fanden Schaudig und Wohlfahrt noch bei anderen Krankheiten, vornehmlich kachektischen Zuständen, eine Erhöhung des Phosphorsäuregehaltes. Als Ursache für eine solche Erhöhung beim Carcinom wurde verschiedenes angeführt. Gröbly glaubte, die gesteigerte Fähigkeit des Organismus Krebskranker für Nukleinsynthesen dafür verantwortlich machen zu können. Friedrich Bernhard hielt für den Grund das Auftreten junger kernhaltiger Erythrocyten bei fortgeschrittener Krebsanämie. Man kann wohl mit großer Sicherheit annehmen, daß die Phosphorsäure zumeist der Lecithinphosphorsäure entstammt, die sich in reichlicher Menge bei fettiger Degeneration findet. Es würde also der erhöhte Phosphorgehalt nur der Indikator für den Grad der Kachexie sein, was mit den oben erwähnten Beobachtungen Schaudigs und Wohlfahrts übereinstimmt. Wenden wir uns nun zur Betrachtung der organischen Bestandteile des Blutes. Als bemerkenswertes Symptom wurde zunächst eine Vermehrung der Eiweißkörper beim Carcinom festgestellt. Man glaubte in dieser Tatsache ein Hilfsmittel für die Diagnose des Krebses gefunden zu haben, indem man behauptete, bei der Bestimmung des Stickstoffgehaltes des Blutserums durch Titration gegen Dimethylamidobenzoesäure lasse ein bestimmter Wert mit Sicherheit auf Carcinom schließen. Wir wissen aber heute, daß selbst beim Gesunden Schwankungen des Eiweißgehaltes vorkommen können, und daß bei zahlreichen Erkrankungen, insbesondere den Infektionskrankheiten, die Menge der Serumproteine stark wechselt. Wichtiger ist schon die Änderung des Eiweißbildes. Es wurde nachgewiesen, daß für das Carcinom eine erhebliche Globulinämie typisch ist. Man fand bei Krebskranken in überwiegender Zahl eine Zunahme der Globuline von normal 36 Proz. bis zu 58 Proz. und darüber, mit einer entsprechenden Abnahme des Serumalbumins. Allerdings wurde eine solche Verschiebung im Albumin-Globulinverhältnis zugunsten der Globuline

nicht nur beim Krebskranken beobachtet, ja selbst beim Gesunden können nach Büttner und Handowsky solche Schwankungen vorkommen. Im allgemeinen geht die Zunahme der Globuline und Abnahme der Albumine der Schwere des Krankheitsbildes parallel. Nichts Neues besagte die von Weitzner bei Carcinom festgestellte Vermehrung des Fibrinogens, da dieser Eiweißkörper ja zu den Globulinen gehört. Von Bedeutung war aber wiederum die Tatsache, daß der Reststickstoffgehalt im Serum erhöht ist. Es mußte somit eine Vermehrung von Eiweißabbauprodukten vorliegen, und in der Tat wurde auch ein stärkeres Ansteigen der Aminosäurewerte gefunden. Untersuchungen über den Cholesteringehalt des Blutserums bei Carcinom stellten u. a. Kahn und Weitzner an. Sie kamen zu dem Schluß, daß der Cholesteringehalt meist herabgesetzt ist, ebenso die Menge der Serumfarbstoffe, vornehmlich des Bilirubins. Die Lipoide sind in manchen Fällen vermehrt, so daß das Verhältnis des Cholesterins zu den Lipoiden oft kleiner ist als beim Gesunden. Demgegenüber behauptete Burgheim neuerdings, das Krebsgewebe sei besonders cholesterinreich, und bei Zerfall des Tumors oder Bestrahlung desselben gehe das Cholestrin ins Blut über, wodurch der Cholesterinwert im Blute erheblich ansteige. Nach Warburg unterscheidet sich die Carcinomzelle vom normalen Wachstum durch die Spaltung des Zuckers in Milchsäure unter aëroben Bedingungen. Durch diese Reaktion wird die für das pathologische Wachstum nötige Energiemenge geliefert. Nun fand v. Noorden manchmal im Harn Krebskranker Milchsäure, und eine andere Beobachtung ergab, daß bei Diabetikern, wenn sie an Carcinom erkranken, der Zucker verschwindet. Diese Tatsache ließ die Annahme aufkommen, daß auch hier durch ein glykolytisches Ferment aus dem Traubenzucker Milchsäure entsteht, und daß beim Carcinom vielleicht eine Steigerung des Milchsäuregehaltes im Serum nachzuweisen ist. H. Schumacher stellte dementsprechende Untersuchungen an und bekam im allgemeinen keine Unterschiede beim Krebs gegenüber den normalen Werten. Waren allerdings Lebermetastasen vorhanden, so zeigte sich stets eine Erhöhung über das Doppelte. Die Erklärung war darin zu suchen, daß in der Leber die Rückbildung von Zucker aus Milchsäure stattfindet, und daß dieser Prozeß infolge der Leberschädigung nicht zustande

kam. Einige andere Befunde seien noch kurz erwähnt. Die Viskosität des Blutes wurde oft infolge Vermehrung der Eiweißglobuline erhöht gefunden. Bei stark ausgebildeter Anämie kann allerdings Erniedrigung erfolgen. Weiterhin wurde eine Herabsetzung der Oberflächenspannung nachgewiesen, deren Grund wohl in der Wirkung von Fettsäuren, Cholaten, Milchsäure und Eiweißabbauprodukten liegt. H. Bock und C. Rausche glaubten in der Bestimmung der Blutgerinnungsfähigkeit eine wertvolle Stütze für die Krebsdiagnose, insbesondere für die Differentialdiagnose des Ulcus ventriculi und des Carcinoms, zu haben. Sie stellten fest, welche Tropfenzahl in einer Magnesiumsulfatlösung genügt, um das Blut am Gerinnen zu verhindern. Beim Carcinom sollte diese beträchtlich höher sein als beim Ulcus ventriculi und anderen Krankheiten. Diese Angaben wurden von Perlmann und Rodin an einem größeren Material nachgeprüft und konnten in keiner Weise bestätigt werden. Sie fanden keine deutlichen Unterschiede. Die Frage, ob eine Blutgruppenspezifität der malignen Tumoren besteht, ist ebenfalls von verschiedenen Autoren verschieden beantwortet worden. Weitzner fand eine prozentuelle Zunahme der Blutgruppe I und eine Abnahme der Gruppe IV, und Bendien ebenso. Nachuntersuchungen von Hoche und Moritzsch an 1000 Personen ergaben jedoch keine Prävalenz einer der vier Blutgruppen, sondern ganz normale Verteilung auf die einzelnen Klassen. Die Bedeutung der Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit für die Diagnose des Carcinoms ist ebenfalls nur sehr gering. Hoffgaard und Löhr beobachteten einen Unterschied zwischen Ulcus ventriculi und Krebs derart, daß bei letzterem meist eine Beschleunigung der Senkung auftrat, während beim Ulcus normale Werte festgestellt wurden. Doch mußten sie, wie auch Guthmann und Schneider betonten, zugeben, daß diese beschleunigte Senkung erst in kachektischen Fällen erkennbar ist. Es ist ja heute bekannt, in wievielen anderen pathologischen Zuständen, besonders bei entzündlichen Prozessen und Gravidität, die Senkungsgeschwindigkeit stark erhöht ist. Daher lehnten Lickint und Kessel neuerdings ebenfalls jede praktische Bedeutung dieser Tatsache für die Differentialdiagnose ab.

Nach diesen einleitenden Erörterungen der physikalischen und chemischen Verhältnisse im Serum des Carci-

nomkranken, die keine für das Carcinom charakteristischen und daher diagnostisch verwertbaren Veränderungen aufzeigten, wenden wir uns zur Besprechung der eigentlichen sero-diagnostischen Methoden. Von den Infektionskrankheiten her waren die Präzipitine bekannt, jene spezifischen Reaktionsprodukte des Organismus, die gelöste Bakterien- und Eiweißsubstanzen zum Niederschlag bringen. Für die klinische Diagnose der Infektionskrankheiten sind sie zwar nicht sehr bedeutungsvoll geworden, um so mehr aber für die Differenzierung des Eiweißes und den forensischen Blutnachweis. Auch beim Krebs forschte man nach solchen Präzipitinreaktionen. Experimente, durch Injektion von Carcinomzellen bei Tieren spezifische gegen Carcinomeiweiß gerichtete Präziptine zu erzeugen, sind erfolglos geblieben. Von heute wohl nur noch historischem Interesse wegen ihrer eigenartigen Begründung ist die hämolytische Reaktion G. Kellings und seine Präzipitinmethode. Nach seiner Meinung entstehen die malignen Geschwülste durch lebend in den Menschen gelangte embryonale Zellen bestimmter Tierarten. Deshalb behauptete er, im Blut des Krebskranken eigentümliche Präzipitine nachweisen zu können, die Beziehungen zu einem dem menschlichen Körper fremden Arteiweiße zeigen, und fand hämolytische Reaktion mit bestimmten Wirbeltierblutkörperchen. Er stellte sich ein Präzipitinserum her, indem er wochenlang Hunde und Kaninchen mit Einspritzung von Geschwulstbrei behandelte. Das so erzielte Serum entnahm er, versetzte es mit verschiedenen tierischen Eiweißlösungen und stellte dadurch fest, ob die Geschwulst neben dem menschlichen Eiweiß, das natürlich im Tumor auch enthalten war, noch ein zweites artfremdes Hühner- oder Schweine-Eiweiß z. B. besaß. Umgekehrt erzeugte er sich bei Hunden und Kaninchen durch Injektion von Hühner- oder Schweine-Eiweiß ein Serum, das gegen ebendiese Eiweißarten Präzipitine enthielt, und machte nun die Gegenprobe. Brachte er jetzt das Serum mit Extrakten aus malignen Tumoren zusammen, so trat ein Niederschlag auf, während sich Extrakte normaler Organe unter den gleichen Bedingungen nicht veränderten. Außerdem untersuchte er das Serum Geschwulstkranker selbst auf seine Fähigkeit, Eiweißlösungen von Hund, Schaf, Rind usw. auszufällen, und stellte fest, daß auch der Mensch gegen die in ihm para-

sitär wuchernden fremden Tierzellen ein Präzipitin bildet. Auf Grund der gleichen Anschauung über die Entstehung des Carcinoms fand er hämolytische Substanzen gegen Tierblutkörperchen im Serum des Krebskranken. Als einziger von den Nachuntersuchern hielt Williams die Methode zur Diagnose der Abdominaltumoren geeignet. Kelling selbst hatte bei seinen Fällen noch nicht einmal in der Hälfte positive Ergebnisse; und nicht bessere hatten Brüggemann und Halpern aufzuweisen. Letztere fanden gleichfalls positive Reaktion bei malignem Lymphom, Sarkom, Leukämie, Tuberkulose, Lues und Gravidität. Brüggemann machte Zerfallsprodukte der Krebsgeschwulst für das Zustandekommen der Reaktion verantwortlich, da er bei nichtzerfallendem Carcinom nur 8 Proz. positive Resultate hatte. Fuld lehnte als erster die Kellingsche Präzipitinreaktion vollständig ab und wies die Auffassung des Autors über die Entstehung der malignen Geschwülste zurück. Dem schlossen sich späterhin Aperlo, Petroff und Wolfsohn an, und die Unhaltbarkeit der theoretischen Grundlagen der Reaktion ist ja heute ohne weiteres einleuchtend. Die weiteren hämolytischen Verfahren sind ebenfalls unspezifisch für Carcinom und deshalb zu keiner Bedeutung gelangt. Die Erscheinungen des anaphylaktischen Schocks, wie sie bei der wiederholten Einverleibung körperfremden Eiweißes zu beobachten sind, suchte man auch beim malignen Tumor nachzuweisen. Einige Autoren fahndeten im Serum des Carcinomkranken auf anaphylaktische Reaktionskörper, indem sie Meerschweinchen Serum des Patienten intraperitoneal einspritzten und nach 48 Stunden bestimmte Mengen von Tumorpreßsaft ebenso. Sie behaupteten, Symptome des Schoks, wie Sinken des Blutdruckes und der Körpertemperatur, gesehen zu haben. Doch bestritten das u. a. Kelling und Wolfsohn in ihren Nachprüfungen. Pesci machte bei mit menschlichem Geschwulstbrei vorbehandelten Meerschweinchen intracardiale Injektion von Geschwulstextrakt, sowie von Carcinom- und Normalserum. Jedesmal zeigten die Tiere Anaphylaxieerscheinungen und erwiesen die Reaktion als art- und nicht organspezifisch.

Eine Methode ganz anderer Art zur Diagnose des Krebses ist die Bestimmung des Antitrypsingehaltes im Serum nach Brieger und Trebing. Schon vor ihnen hatten andere Autoren darauf hingewiesen, daß Blutserum

die proteolytische Wirkung der Leukocyten hemmt. Da es gelang, Meerschweinchen gegen Trypsin durch Einspritzungen zu immunisieren und so Sera zu erhalten, die die Wirkung des Fermentes in bedeutend stärkerem Maße aufhoben als normale, so glaubte man, daß die antifermentative Kraft der Blutsera das Produkt einer spezifischen Beeinflussung durch wirkliche Antikörper sei. Es wurden für das Zustandekommen der Trypsinverdauung zwei Komponenten als notwendig festgestellt: eine aus dem Pankreassaft selbst stammende und dann die Kinase aus den Leukocyten. Eine gesteigerte Vermehrung des Antifermentes im Blut sollte auf dem Gehalt von Antikinase beruhen, welche die Fermentwirkung unmöglich macht. Von Müller und Jochmann stammte zur Prüfung der antitryptischen Kraft das sogenannte Plattenverfahren. Dabei wurde die Einwirkung eines proteolytischen Fermentes auf eine Löfflerserumplatte beobachtet. Als Testobjekt erwies sich das Pankreasferment Trypsin brauchbar. Auf Grund dieser Tatsachen trafen Brieger und Trebing zur Prüfung des Antitrypsingehaltes im Carcinomserum folgende Versuchsanordnung. Sie nahmen eine Platinöse von dem zu untersuchenden Serum und mischten dieses mit einer steigenden Menge einer einprozentigen Trypsinlösung. Von den erhaltenen Mischungen kamen mehrere Ösen auf eine Löfflerserumplatte. Die so beschickten Platten wurden für 21 Stunden in den Brutschrank gestellt und dann beobachtet, von welchem Mischungsverhältnis an zum ersten Male eine Dellenbildung als Ausdruck der Eiweißverdauung auf der Serumplatte eintrat. Normales Serum besaß soviel Hemmungskraft, daß noch bei der dreifachen Menge der einprozentigen Trypsinlösung jede Dellenbildung ausblieb. Das Serum von Carcinomkranken hatte ein wesentlich gesteigertes antitryptisches Vermögen. Hinsichtlich der diagnostischen Bedeutung dieser Tatsache waren Brieger und Trebing selbst sehr zurückhaltend; denn sie wußten, daß die vermehrte Hemmung des tryptischen Vermögens nicht allein beim Krebs vorkommt, sondern hatten sie auch als Kennzeichen schwerer Blutkrankheiten festgestellt. Da aber gerade beim Carcinom die Möglichkeit des Freiwerdens proteolytischer Fermente infolge der durch den Zellzerfall bedingten Eiweißeinschmelzung besonders groß ist, und man als Reaktion des Organismus darauf eine gesteigerte Antifermentbildung annahm, so

wurden noch weitere Untersuchungen angestellt. Doch machten die Ergebnisse alle Hoffnungen von der Brauchbarkeit der Methode zunichte. In der Hälfte der Fälle bestand nach Halpern, Wolfsohn u. a. bei allen chronischen Erkrankungen eine ebenso erhöhte Hemmung der Trypsinverdauung. Nach den neueren Forschungen über das Wesen und die Wirkung der Fermente lehnte allerdings Schierge die Annahme eines Antifermentes ab. Danach werden die Fermente als Kolloide aufgefaßt. Das Optimum ihrer Wirkung ist zuerst von der Teilchengröße und dem Quellungsgrad, der „Dispersität" und „Hydratation", also ihrem kolloiden Zustand abhängig. Dieser wird beeinflußt — für jedes Ferment in anderer Stärke — durch das sogenannte Wirkungsmilieu, das durch die Anwesenheit von Basen, Säuren und Salzen im Lösungsmittel geschaffen wird. Die Abnahme einer Fermentwirkung bedeutet somit nicht gleichzeitig eine Abnahme der Fermentmenge oder bedingt die Annahme eines Antifermentes, sondern ist hervorgerufen durch eine Verschiebung im Wirkungsmilieu. Weiterhin ist die Aktivität gebunden an den kolloiden Zustand des Serumeiweißes. Dieses übt gegenüber Fermenten eine Schutzwirkung aus, und zwar je stärker, um so mehr feindisperse Teilchen es besitzt. Man muß also schon die vermehrte Hemmungskraft beim Carcinom und den anderen positiv reagierenden Erkrankungen auf die Summe der Serumveränderungen, die sich in annähernd gleicher Art bei all diesen Krankheiten finden, zurückführen, und es dahingestellt lassen, inwieweit bei der Briegerschen Reaktion außerhalb des Organismus vielleicht noch andere Verhältnisse mitsprechen, als sie für die Fermentwirkung im menschlichen Körper bekannt sind. Jedenfalls, so interessante Beobachtungen auch die Reaktion liefern mag, eine Bedeutung für die Diagnose des Carcinoms kann sie als Symptom einer großen Reihe von Erkrankungen nicht erlangen.

Freund und Kaminer untersuchten die Beziehungen zwischen Tumorzellen und Blutserum. Durch einfaches Auswaschen und Pressen von zerkleinertem Tumormaterial stellten sie sich eine von Bindegewebe und Blutgefäßen befreite Zellaufschwemmung her. Als Konservierungsmittel wurde Fluornatrium zugefügt. 1 Tropfen der Aufschwemmung wurde gut mit 10 Tropfen des fraglichen Serum durchgeschüttelt und von dem Gemisch dann

1 Tropfen in die Thoma-Zeißsche Zählkammer gebracht. Unter dem Mikroskop bestimmte man die Zahl der Zellen, stellte dann die Mischung in den Brutschrank und zählte nach Ablauf von 24 Stunden nochmals. Hatten beide Forscher Serum carcinomfreier Individuen zu dem Versuch verwendet, so fanden sie regelmäßig eine deutliche Verminderung der Zellenzahl. Es mußten also Carcinomzellen unter der Wirkung des normalen Serums zugrunde gegangen sein. Das Serum Carcinomkranker hatte diese Fähigkeit nicht. Weiterhin setzten sie normales Serum mit gesunden Organzellen sowohl carcinomatöser als auch carcinomfreier Individuen an. In beiden Fällen war keine Zellzerstörung zu beobachten. Die Carcinolyse durch normales Serum blieb aber aus, wenn man Serum eines Carcinomkranken hinzufügte. Diese zellschützende Eigenschaft des Carcinomserums wurde einem bestimmten Nukleoglobulin zugeschrieben. Bei dem Versuch, die Freund-Kaminerschen Beobachtungen in den Dienst der Krebsdiagnostik zu stellen, erhielten nur wenige Nachuntersucher leidlich gute Ergebnisse. Im allgemeinen war die Reaktion unzuverlässig, und besonders Halpern lehnte sie als technisch nicht einwandfrei und unsicher ab. Eine Schwierigkeit und Unsicherheit der Reaktion bestand darin, daß aus der mikroskopischen Zellzählung allein die Wirkung des Serums beurteilt wurde. Koritschoner und Morgenstern modifizierten deshalb die Methode derart, daß sie den Brechungsindex des Serums bestimmten. Dieser wird nämlich, wenn Zellen abgebaut werden, und ihre Zerfallsprodukte ins Serum gelangen, geändert und gestattet so eine Beurteilung der carcinolytischen Wirkung. Mit dieser Modifikation stellten Nather und Orator Untersuchungen an. Sie fanden, daß einer Reihe von Menschen, bei denen ein maligner Tumor mit Sicherheit auszuschließen war, die Fähigkeit fehlte, mit ihrem Serum Carcinomzellen zu zerstören. Nahmen sie als willkürliche Altersgrenze das 45. Lebensjahr an, so zeigten vor dieser Grenze nur etwa 23 Proz. gesunder Menschen eine solche mangelnde Abbaufähigkeit ihres Serums, während es nach dem 45. Lebensjahr etwa 78 Proz. waren. Im höheren Lebensalter verhielt sich also das Serum krebsfreier Individuen oftmals wie das Carcinomkranker. Dieses im Alter schwindende Abbauvermögen faßten Nather und Orator als Ausdruck einer Krebsdisposition auf. Neuerdings prüften nun Krebs

und Kubowitz mit sehr sinnreicher Methodik die Versuche Freund und Kaminers nach. Sie gingen von dem Gedanken aus, wenn normales Serum im Gegensatz zu dem Carcinomkranker lebende Krebszellen auflöst, so mußte das Verschwinden ihres Stoffwechsels unter dem Einfluß des Normalserums zu beobachten sein. Sie bestimmten also den Stoffwechsel der Zellen im Serum Gesunder und Tumorkranker manometrisch. Es ergaben sich keine Unterschiede bei der Messung von Atmung und Gärung der Zellen im normalen und Carcinomserum. Auch beim Vergleich des Stoffwechsels in Serum und in Ringerlösung zeigten sich keinerlei die Fehlergrenzen überschreitende Abweichungen. Die Verfasser kamen also zu dem Schluß, daß normales Serum keine Substanzen enthält, die lebende Krebszellen abbauen oder den Stoffwechsel der Zellen hemmen. Freund und Kaminer benutzten allerdings Tumoren aus der Leiche, behaupteten aber mit frischem Geschwulstmaterial zu gleichen Ergebnissen gelangt zu sein und dieses nur wegen der oft eintretenden Zellverklebung und der damit verbundenen Unmöglichkeit exakter Zellzählung verworfen zu haben. Durch die Arbeit von Krebs und Kubowitz ist die Richtigkeit der Beobachtungen Freund und Kaminers sehr fraglich geworden, wie überhaupt die unsicheren und vielfach sich widersprechenden Resultate die Anwendung der Reaktion als klinisches Hilfsmittel zur Krebsdiagnose unmöglich machten.

M. Ascoli war der Ansicht, daß die Immunitätsvorgänge zum Teil chemisch-physikalischer Natur sind und Änderungen des osmotischen Druckes zur Folge haben. Diese Erwägungen bestimmten ihn, das Verhalten der Oberflächenspannung bei der Reaktion zwischen Immunserum und Antigen zu untersuchen. Zur Messung der Oberflächenspannung bediente er sich eines einfachen Apparates, des Traubeschen Stalagmometers, der diese durch Bestimmung der in einer Zeiteinheit abfließenden Tropfenzahl möglich macht. Bei erhöhter Oberflächenspannung wird natürlich die Zahl der Tropfen in der Zeiteinheit geringer sein als bei verminderter. Die ersten Versuche wurden beim Typhus angestellt. Dann wandten Ascoli und Izar das Verfahren bei bösartigen Geschwülsten an. Auch hier fand sich deutlich und konstant eine Herabsetzung der Oberflächenspannung, wenn eine Einwirkung

des Serums auf Tumorextrakt stattgefunden hatte. So regelmäßig die erwarteten Ergebnisse bei bösartigen Geschwülsten eintraten, so ausnahmslos zeigte sich negativer Ausfall bei tumorfreien Fällen. Das Verfahren hatten Ascoli und Izar derart ausgearbeitet, daß sie die Tropfenzahl des zu prüfenden Serums mit dem Stalagmometer bestimmten, dann Serum und Tumorextrakt zwei Stunden in den Brutschrank stellten und danach wieder eine Messung vornahmen. Beide Forscher hatten mit der Methode 93 Proz. richtige Ergebnisse und nur in 7 Proz. der Fälle konnten sie keine Herabsetzung der Oberflächenspannung beim Carcinom nachweisen. Es gelang auch die Anwendung künstlicher Extrakte, wie Leinöl- und Rizinusölsäure. Ihr besonderer Vorteil bestand darin, daß sie nicht so empfindlich wie Tumorextrakte und deshalb haltbarer waren. Die Möglichkeit, Tumorextrakte künstlich zu ersetzen, zeigte natürlich die Unhaltbarkeit der anfänglichen Meinung. Es konnte sich um keine Immunreaktion handeln. Darum machten schon Ascoli und Izar die Annahme, im Serum gesunder Menschen wären Substanzen vorhanden, welche die zugeführten Fettsäuren binden und dadurch deren die Oberflächenspannung erniedrigende Wirkung aufheben, im Serum Carcinomkranker aber die Zahl dieser fettsäurebindenden Stoffe vermindert. Einen weiteren Beweis für diese Ansicht lieferte Izar mit folgender Methode. Er ließ das Serum-Rizinolsäuregemisch auf eine Blutkörperchenaufschwemmung einwirken. War der Versuch mit normalem Serum angestellt, so war die hämolytische Wirkung gering; im anderen Falle trat aber sehr bald Hämolyse ein. Auch hier suchte er die Erklärung in dem starken Fettsäurebindungsvermögen des normalen Serums gegenüber dem des Carcinomkranken, demzufolge im ersteren die hämolytische Funktion der Fettsäuren bedeutend eingeschränkt ist. Späterhin beschrieb Izar eine neue Form der „Meiostagmin-Reaktion" bei bösartigen Geschwülsten. Es war möglich, den Eintritt der Reaktion, wenn Tumorserum in bestimmten Zeit- und Mengenverhältnissen mit hydroalkoholischen und hypertonischen Emulsionen von Pankreas- oder Tumorantigen oder auch mit Linol- und Rizinolsäure zusammengebracht wurde, durch eine einfache Fällungserscheinung sichtbar zu machen. Beim Serum Tumorkranker fanden sich in klarer Flüssigkeit feine Partikelchen suspendiert. Sera krebsfreier Individuen zeigten nur leichte

Opaleszenz. Bei stark positivem Serum sammelte sich der Niederschlag auf dem Boden. Die Erklärung für diese veränderte Form der Meiostagmin-Reaktion ist die gleiche wie für die vorher beschriebenen. Die theoretischen Erwägungen faßte N. Watermann in einer Arbeit folgendermaßen zusammen. Die Träger der Fettsäure-bindenden Faktoren, besonders die Albumine, sind im Krebsserum vermindert, der Lipoidgehalt aber ist vermehrt. Die Lipoidzusammensetzung im Tumor ist quantitativ verändert. Das normale Verhältnis zwischen Phosphatiden und Sterinen ist verschoben, und zwar sind die hydrophil-kolloiden Phosphatide vermehrt. So erfolgt von der Geschwulst aus eine Sekretion dieser Lipoidstoffe ins Blut, und die Inanspruchnahme aller Lipoid-bindenden Substanzen ist damit gegeben. Fügt man nun zum Serum noch analoge Lipoidstoffe aus Geschwulst- oder Pankreasextrakten oder ein Fettsäuregemisch hinzu, so sind die Reservestoffe des Blutes besetzt, und es besteht nicht mehr die Möglichkeit, die neu zugeführten Stoffe durch Bindung an Schutzstoffe ihrer Wirkung zu berauben. Dann kommt es zur Erniedrigung der Oberflächenspannung und zu Fällungserscheinungen infolge Dispersitätsvergröberung der leicht empfindlichen Globuline. Nach Watermann ist die Meiostagminreaktion sehr empfindlich und tritt schon frühzeitig bei beginnender Geschwulstbildung auf. Der Ausfall wird deutlicher bei stärkerer Ausbreitung und eintretender Metastasierung. Die Reaktion ist nicht auf den Krebs beschränkt, sondern liefert überall da positive Ergebnisse, wo infolge gesteigerter Eiweißlabilität leicht Fällungserscheinungen erfolgen. Als solche Zustände sind zu nennen: Die akuten, fieberhaften Infektionskrankheiten, manche Fälle von Diabetes und Lebercirrhose, die Tuberkulose und einige Fälle von Prostatahypertrophie. Green fand auch positive Ergebnisse bei Nephritis und Gravidität. Letzteres bestätigten Roosen und Blumenthal. Sie erhielten die Reaktion ebenfalls bei chronischen Knochenerkrankungen und manchmal bei Sarkom. Wissing betonte, daß gutartige Tumoren, Ulcus ventriculi, chronische Gastritis, Enteritis, Ulcera cruris und chirurgische Tuberkulose nicht reagieren, beobachtete aber eine Herabsetzung der Oberflächenspannung, außer bei den schon bekannten Zuständen, bei dekompensierten Herzkrankheiten, bei Icterus und Polyarthritis. Aus all dem geht hervor, daß mit der Methode As-

coli und Izars eine sichere und einwandfreie Krebsdiagnose nicht gelingt. Aus ganz ähnlichen Anschauungen heraus ist entstanden die sogenannte Epiphanin-Reaktion. Hier wurden die beim Zusammenbringen von Tumorserum und Tumorextrakt auftretenden Diffusionsbeschleunigungen und Änderungen des osmotischen Druckes dadurch deutlich gemacht, daß man gefärbte Flüssigkeiten benutzte. Auch chemisch wollte man den Nachweis führen. Bei der Bariumsulfatbildung sollten unter der Einwirkung eines Antigen-Antikörpergemisches Verschiebungen nach der basischen bzw. sauren Seite hin erfolgen. Diese traten als Farbumschläge des Indikators Phenolphthalein in Erscheinung und waren mit Normalschwefelsäure austitrierbar. Jozsa und Tokéoka gelang es, mit dieser Methode bei einem höheren Prozentsatz von Krebsfällen Antikörper des Carcinomeiweißes festzustellen. Die Technik ist jedoch sehr schwierig, die restlose Aufklärung der Zusammenhänge noch nicht völlig gelungen und damit die praktische Bedeutung der Ergebnisse sehr gering.

Ebenfalls von dem Gedanken ausgehend, daß beim Carcinom Immunitätsvorgänge eine Rolle spielen, suchten eine Anzahl von Forschern sogenannte Komplementsbindungsreaktionen aufzufinden nach Art der Wassermannschen Reaktion. Das Wesen dieser Methode beruht ja auf der Tatsache, daß bei der Einwirkung von Syphilitikerserum mit seinem spezifischen Amboceptor auf Extrakt einer luetischen Leber als Antigen eine Verbindung entsteht, die jedes freie Komplement an sich zu reißen versucht. Gibt man nun zu diesem Gemisch ein hämolytisches System, so wird in diesem Falle die Hämolyse ausbleiben, da das Komplement schon gebunden ist. Die Reaktion ist positiv. Der Eintritt der Hämolyse wird andererseits erfolgen können, wenn das Komplement im ersten System noch nicht fest verankert ist, d. h. wenn bei Verwendung von Normalserum keine Reaktion zwischen Serum und Antigen zustande kommt. Auf Grund der in mancher Beziehung bestehenden Verwandtschaft von Lues und Krebskrankheit glaubte man, auch bei letzterer die Wassermannsche Reaktion positiv zu finden. In dieser Hinsicht angestellte Versuche blieben erfolglos. v. Dungern änderte die Methodik, indem er als Antigen Carcinomextrakt benutzte. Meerschweinchenserum lieferte das Komplement. Zur Hämolyse wurden Rinderblutkörperchen mit ihrem spezifischen hämolytischen

Amboceptor verwendet, der so austitriert war, daß in der mit Serum eines gesunden Menschen angesetzten Kontrolle die Lösung der Blutkörperchen nach etwa $^3/_4$ Stunden eintrat. Stammte das fragliche Serum nicht von einem Krebskranken, dann war nach zwei Stunden vollständige Hämolyse erfolgt. Bei vollkommener Hemmung der Hämolyse, also bei positiver Reaktion, nahm von Dungern die Ablesung nach drei bis vier Stunden vor, da oftmals nach 24 Stunden eine nachträgliche Lösung stattfand. Mit dieser Versuchsanordnung prüfte er eine Anzahl von Patienten. Sera von Carcinomkranken ergaben jedesmal eine Komplementablenkung, die von Trägern gutartiger Tumoren eine schwächer positive Reaktion. Bei allen anderen von ihm untersuchten Fällen und beim Gesunden trat Auflösung der Blutkörperchen ein. Nur die Lues reagierte ebenfalls positiv. Im weiteren Verlaufe der Untersuchungen stellten sich aber bald Schwierigkeiten ein. Es zeigte sich, daß die alkoholischen Extrakte mit einem Teil der Carcinomsera zwar reagierten, mit einem anderen Teil aber nicht. Weiterhin hatten sie nur eine geringe Haltbarkeit, und es kamen Veränderungen zustande, die den Ablauf der Reaktion störten. Auch die alkoholischen Lösungen von Acetonextrakten, die sich v. Dungern bereitete, bewährten sich nicht besser. So kam er dazu, ähnlich wie bei der jetzigen Form der Wassermannschen Reaktion, das spezifische Antigen durch ein Extrakt aus normalem Gewebe zu ersetzen, das immer neu und in jeder Stärke gewonnen werden konnte. Blutkörperchen von Paralytikern schienen ihm dazu geeignet. Nachprüfungen mit der alten wie auch mit der neuen Versuchsanordnung ergaben nicht ganz so befriedigende Resultate. Leschke, Halpern und Roffo sprachen sich günstig über die Reaktion aus. Andere aber, wie Aperlo, Anselmi, Schenk und Fried erhielten weniger gute Ergebnisse und gleichfalls positive Reaktion bei manchen anderen Erkrankungen. Rominger berichtete über eine besondere Art, Komplementbindungsreaktionen zu erzeugen. Er erreichte in spezifischer Weise mit bestimmten Extrakten eine Hemmung der Hämolyse, wenn er zu dem Serum gesunder Menschen gewisse chemische Substanzen hinzufügte. Eine ganze Anzahl der verschiedensten Stoffe zeigten diese Wirkung. Hatten schon vorher manche Beobachtungen, wie die Tatsache, daß die spezifischen Antigene durch Extrakte

normaler Gewebe ersetzt werden konnten, die Annahme, das Wesen der Reaktion bestehe in einer Antikörperwirkung, erschüttert, so wurde durch diese Arbeit der Beweis für die Irrigkeit der ursprünglichen Ansicht geliefert. Wir werden mit Sachs die Erklärung für das Auftreten von Komplementbindungsreaktionen beim Carcinom in der erhöhten Labilität der Eiweißkörper finden, derzufolge auch Organextrakte, besonders lipoider Natur, als gute Eiweißfällungsmittel wirken. Die Fällung bedingt dann eine Inaktivierung des Komplementes. Wir verstehen nun auch, daß alle die Krankheiten positive Ergebnisse liefern müssen, bei denen eine ebensolche Änderung der physikalischen Struktur der Serumproteine auftreten kann. Mit dieser Feststellung verliert die Reaktion aber ihren Wert für die Krebsdiagnose.

Heiß umstritten noch bis in die jüngste Zeit sind die Methoden, die sich an den Namen Abderhalden knüpfen. Ausgangspunkt für seine Forschungen waren Untersuchungen über die parenterale Verdauung. Neben den bekannten Erscheinungen der Präzitinbildung und Anaphylaxie wurden, wenn Eiweißkörper direkt ins Blut gelangten, Fermentwirkungen festgestellt, die in ausgesprochen spezifischer Weise nur auf die parenteral vorher zugeführten Eiweißkörper eingestellt und jedem anderen gegenüber unwirksam waren. Unbekannt blieb, woher die Fermente des Blutes stammten. Da es aber möglich war, sie durch künstliche Eiweißzufuhr zu erzeugen, stand nichts der Annahme im Wege, daß sie jedesmal aufzufinden sind, wenn Stoffe zusammengesetzterer Natur in der Blutbahn kreisen. Es war nun bekannt, daß im Blute der graviden Frau von Chorionzotten losgelöste Zellen sich finden. Infolgedessen war hier die Möglichkeit gegeben, nachzuprüfen, ob der Organismus gegen diese an sich blutfremden Zellen sog. Abwehrfermente bildete oder nicht. In der Tat war Schwangerenserum imstande, Plazentargewebe abzubauen. Ebenso ist die Krebskrankheit ein Zustand, bei dem dauernd, vornehmlich bei Zerfall der Geschwulst, Tumormaterial ins Blut eingeschwemmt wird. Auch hier fand Abderhalden seine Ansicht bestätigt. Unter der Wirkung von Carcinomserum kam es zur Zerlegung von Tumoreiweiß. Die ursprüngliche Meinung, der Organismus bilde als Abwehr gegen die Geschwülste diese Fermente — deshalb der Name Abwehrfermente —, wurde bald fallen gelassen. Vielmehr hielt man

es für wahrscheinlich, daß die Fermente aus den Zellen des Tumors stammen und bei deren Zerfall mit den übrigen freiwerdenden Stoffen ins Blut gebracht werden. Von entscheidender Bedeutung für die Bewertung der von Abderhalden gemachten Beobachtungen waren zwei Dinge. Es fragte sich, ob mit dem Serum des gesunden Menschen unter keinen Umständen ähnliche Abbauerscheinungen erzielt werden konnten, und es mußte erwiesen werden, daß die Fermente wirklich streng spezifisch waren. Die erste Frage war leichter zu beantworten als die zweite. Wenn auch einige Berichte über Abbau von Krebsgewebe durch Normalserum vorlagen, so bekam doch Abderhalden selbst bei der Prüfung von insgesamt 2000 Fällen niemals Erscheinungen, die den Schluß auf eine vorhandene Fermentwirkung zuließen. Neben Abderhalden, der auf Grund seiner zahlreichen Untersuchungen für strenge Spezifität der Fermentwirkungen eintrat, sprachen sich unter vielen anderen Schiff, Bassani, Ewald, Lampé und Stroomann dahingehend aus. Doch fehlte es auch nicht an Stimmen, die das Gegenteil vertraten. Otto und Blumenthal, Fraenkel, Oeller und Stephan und Herzfeld vor allem, konnten sich nicht von der Tatsache der Spezifität überzeugen und hielten nur unspezifische Wirkung für erwiesen. Wieder andere bezweifelten überhaupt das Vorhandensein von Fermenten. So gelangten Stephan und Hauptmann zu der Annahme, es handle sich um Verbindungen komplexer Natur nach Art des Ehrlichschen Amboceptors. Der Vorgang des Carcinomabbaues sei der gleiche wie bei der Bakteriolyse und Hämolyse. Spezifisch sei der auf das Krebsserum eingestellte Amboceptor und unspezifisch das Komplemet. Seine Ansicht begründete Stephan damit, daß es gelang, Sera mit proteolytischen Wirkungen durch Erhitzen zu inaktivieren und durch Zusatz von Normalserum diese ihrer Abbaufähigkeit beraubten Sera wieder wirksam zu machen. Diese Tatsache war mit dem Wesen der Komplementwirkung gut vereinbar. Ähnlich äußerte sich Hauptmann. Ungenaue und unrichtige Ergebnisse wollte er damit erklären, daß das Komplement bei Ausführung der Abderhaldenschen Reaktion in verschiedener Menge verwendet wird, und schlug deshalb vor, hitzeinaktiviertes Serum zu benutzen, dem Meerschweinchenkomplement in austitrierter Menge zugesetzt wird.

Auch Kafka und Plaut machten sich gleiche Vorstellungen zu eigen. Daß durch längeres Erhitzen das Abbauvermögen des Serums aufgehoben wird, beobachtete Abderhalden ebenfalls, doch führte er diese Tatsache als Beweis einer Fermentwirkung an, da solche durch stärkeres Erwärmen zerstört wird. Eine Erklärung für den Befund, daß hitzeinaktiviertem Serum durch Zusatz eines Serums, welches an sich kein Abbauvermögen besaß, dieses wieder verliehen werden konnte, vermochte Abderhalden allerdings nicht zu geben. Dagegen führte er folgendes als ausschlaggebend für das Vorhandensein einer Fermenttätigkeit an. Es war möglich, mit Serum, das proteolytische Wirkungen zeigte, bei steriler Aufbewahrung nach Monaten selbst Abbauerscheinungen hervorzurufen. Mit dem Wesen eines Immunitätsvorganges wäre das jedoch unvereinbar, da Komplement und Ambozeptor außerhalb des Organismus schon sehr bald zugrunde gehen. Endlich gelang es Abderhalden und Buadze neuerdings, die Fermente vom Serum getrennt zur Wirkung zu bringen. Das Blutserum wurde im Vakuumexsikkator eingetrocknet und vom Trockenrückstand ein Glyzerinauszug gemacht. Letzterer war ebenso wirksam wie das Serum selbst. Weiterhin wurden Zweifel laut, ob es wirklich zum Abbau des beigefügten Substrates kommt. Sachs und Oettingen, die den Geschwulstabbau direkt durch Bestimmung des Gesamtstickstoff- oder Aminostickstoffgehaltes nachweisen wollten, hatten damit keinen Erfolg. Deshalb meinten sie, eine positive Abderhaldensche Reaktion könne dadurch vorgetäuscht werden, daß die Eiweißkörper des Serums durch irgendwelche unspezifische Einwirkungen eine Aufspaltung erführen. Proteolytische Fermente sollten immer im Blute anwesend sein, aber inaktiv bleiben, da sie durch gleichzeitig vorhandene Antifermente gebunden würden. Wenn aber Substrat zugegeben wird, dann erfolge eine Reaktion zwischen diesem und den Antifermenten. Der hemmende Einfluß letzterer werde aufgehoben, und die proteolytischen Fermente könnten in Tätigkeit treten. Bei Besprechung der Antitrypsinreaktion hatten wir gesehen, daß man jetzt die hypothetischen Antifermente ablehnt und die Fermenttätigkeit von der Beschaffenheit des Wirkungsmilieus abhängig macht. Immerhin wäre eine Änderung desselben durch den Zusatz von Substrat zum Serum wohl denkbar, und dadurch

könnten Bedingungen geschaffen werden, die für eine Fermentwirkung günstiger sind. Doch wie sollte man sich von diesem Standpunkt aus das Zustandekommen einer spezifischen Wirkung erklären? Jedesmal müßte man sich, gleichgültig, ob man die Annahme eines Antifermentes macht oder an die Beeinflussung des Wirkungsmilieus durch das Substrat denkt, vorstellen, daß diese Reaktion ganz spezifisch nur mit einem bestimmten Substrat erfolgt und ein unspezifisch eingestelltes Ferment aktiviert. Ein solcher Mechanismus wäre recht kompliziert. Die Frage, ob ein Abbau von Serumeiweißkörpern oder von Geschwulstmaterial stattfindet, entschied Abderhalden unbedingt zugunsten des letzteren. Er bewies die Zerstörung des Substrates mikroskopisch, indem er Gefrierschnitte durch die betreffenden Organe oder Tumoren anfertigte, Serum dazugab und das Mikroskop mit dem Präparat in den Brutschrank brachte. So konnte er die Gewebsveränderungen entstehen sehen. Mit dieser Methode gewann Abderhalden die unbedingte Überzeugung, daß der Abbau am Substrat und nicht an den Eiweißkörpern des Serums erfolgt. Noch einem letzten Einwand gegen die Spezifität der Fermentwirkung galt es zu begegnen. Man behauptete, daß durch die intensive Behandlung des Geschwulstmaterials, vornehmlich durch das Auskochen — wir werden gleich sehen, welche Zubereitung der Organe für die Abderhaldensche Reaktion vorgeschrieben ist —, den Eiweißkörpern ihre besondere Struktur genommen wird und daher ein spezifisch eingestelltes Ferment unmöglich mehr seine Wirkung entfalten könnte. Demgegenüber betonte Abderhalden auf Grund seiner Erfahrungen: Nur der physikalische Zustand erleidet eine Veränderung, die innere Zusammensetzung und Art der Verknüpfung bleibt unberührt. Durch das Auskochen der genuinen Eiweißkörper erfolgt eine Denaturierung, aus dem Solzustand werden sie in das Gel übergeführt. Und, da koaguliertes Eiweiß für ein Ferment leichter angreifbar ist als gelöstes, wird vielleicht gerade durch die vorgenommene Umwandlung eine an sich im Leben vorhandene Reaktion noch deutlicher gemacht. Nach diesen einleitenden Besprechungen wenden wir uns zum eigentlichen Dialysierverfahren. Es beruht auf der Tatsache, daß Eiweißkörper als Kolloide durch eine tierische oder pflanzliche Membran nicht hindurchdiffundieren, während Peptone und ihre Bau-

steine in die Außenflüssigkeit übertreten. Ein fermentativer Abbau von Geschwulstmaterial durch Serum eines Carcinomkranken mußte also dadurch nachzuweisen sein, daß im Dialysat plötzlich Eiweißabbauprodukte auftraten. Zur Identifizierung derselben benutzte Abderhalden zunächst die Biuretreaktion; später erkannte er als vorteilhafter das Triketohydrindenhydrat oder Ninhydrin, das beim Kochen mit Eiweiß, Peptonen oder α-Aminosäuren eine Blaufärbung bewirkt. Doch zunächst bestanden noch große Schwierigkeiten. Man beobachtete, daß bei der Dialyse des Serums allein die immer im Serum vorhandenen α-Aminosäuren in die Außenflüssigkeit diffundierten, und letztere dann eine positive Ninhydrinreaktion zeigte. Benutzte man zum Versuch eine ganz geringe Serummenge, die zu wenig α-Aminosäuren von vornherein enthielt, um eine Blaufärbung ohne Substratabbau zustandekommen zu lassen, so war diese Fehlerquelle im allgemeinen ausgeschaltet, und doch mußte man immer damit rechnen. Aus diesem Grunde schlugen Abderhalden und Wildermuth vor, das Serum vor dem Versuch schon einer sogenannten Vordialyse zu unterwerfen, um es auf diese Weise an positiv reagierenden Stoffen ärmer zu machen. Diese Anordnung erwies sich allerdings als unbrauchbar, da die Gefahr einer Infektion und bakteriellen Zersetzung des Serums ungemein erhöht wurde. Außerdem konnte der folgende Fall eintreten: Das Serum enthält nur wenig α-Aminosäuren. Beim Abbau diffundieren zwar die entstandenen Eiweißbausteine in die Außenflüssigkeit, aber ihre Menge reicht nicht aus, um mit Ninhydrin unter Blaufärbung zu reagieren. Trotzdem die Reaktion an sich positiv ist, bekommt man einen negativen Ausfall. Deshalb durfte die zum Versuch benutzte Serummenge nicht zu klein und nicht aller mit Ninhydrin reagierenden Stoffe beraubt sein. Um vor Täuschungen sicher zu sein, führte Abderhalden immer gleichzeitig einen Kontrollversuch mit Serum allein durch. Je größer die Menge der Abbauprodukte war, um so mehr nahm die Blaufärbung zu, und man konnte eine Reaktion noch als positiv werten, wenn der eigentliche Versuch und der Kontrollversuch deutliche Unterschiede in der Farbintensität erkennen ließen. Die Substrate machte sich Abderhalden durch gründliches Waschen gänzlich blutfrei und entfernte Bindegewebe, Blutgefäße und normale Schleimhaut restlos. Wie sonst

Fehlresultate entstehen können, hat Fritsch besonders hervorgehoben. Leidet ein Patient an Ulcus ventriculi, so finden wir nach Abderhalden in seinem Blut Fermente, die Magenschleimhaut abbauen. Setzt man nun einen Dialysierversuch mit Carcinomsubstrat an, dem nicht alle normale Magenschleimhaut entfernt ist, so würden wir im Dialysat eine positive Ninhydrinreaktion bekommen und den Fehlschluß auf ein Carcinoma ventriculi machen. Das eine Beispiel zeigt die Bedeutung dieser Tatsache. Die soweit vorbereiteten Tumorsubstrate wurden dann in Wasser solange gekocht, bis im Kochwasser keine mit Ninhydrin reagierenden Stoffe mehr nachgewiesen werden konnten. Die größte Schwierigkeit für die Durchführung des Dialysierversuches bot aber die Unbeständigkeit der Dialysierhülsen, die nicht immer für Eiweiß absolut undurchlässig und für Pepton und Aminosäuren gleichmäßig durchlässig waren. Deshalb mußten alle zur Anstellung der Reaktion verwendeten Hülsen vorher auf ihre Brauchbarkeit untersucht und auch die im Gebrauch befindlichen öfter nachkontrolliert werden. Die Ergebnisse, die mit dem Dialysierverfahren erzielt wurden, waren nicht einheitlich. Eine genauere Darlegung derselben ist wegen der großen Fülle von Nachuntersuchungen nicht möglich. Während Abderhalden und seine Mitarbeiter sehr gute Resultate hatten, klagten viele andere Forscher über teilweise unrichtigen und unspezifischen Ausfall der Reaktion. Als man sich jedoch bemühte, als Substrat möglichst die gleiche Krebsart oder gar den eigenen Tumor zu verwenden und mehrere Versuche mit verschiedenen Krebsarten ansetzte, lauteten die Mitteilungen günstiger. Im allgemeinen wurde über einen positiven Ausfall der Reaktion in 85 Proz. der Fälle berichtet. Ein Einwand, der von Plaut und später Ewald gegen das Dialysierverfahren gemacht wurde, mußte noch widerlegt werden. Plaut stellte Untersuchungen an, indem er anorganische als Adsorbentien bekannte Stoffe wie Talkum, Kaolin usw. in die Dialysierhülsen brachte. Als Folge fand er eine Zunahme von Abbauprodukten im Dialysat. Er schloß nun, daß auch das Tumorsubstrat in diesem Sinne wirken und eine Vermehrung der mit Ninhydrin reagierenden Stoffe in der Außenflüssigkeit veranlassen könne. Berner, der die Ergebnisse nachprüfte, konnte sie nicht bestätigen. Auch Abderhalden erhielt in hundert daraufhin angestellten Versuchen nicht einmal ein solches Re-

sultat durch Adsorbentienzusatz, wenn die Dialysierhülsen einwandfrei waren. Er suchte deshalb die Erklärung für jene Behauptungen in dem Gebrauch von eiweißdurchlässigen Dialysiermembranen, ebenso Oeller und Stephan. Dagegen wurde von Abderhalden festgestellt, daß bei Zusatz von Adsorbentien eine Zurückhaltung von Eiweißbausteinen erfolgt, und daß ebenfalls die Substrate ein geringes Adsorptionsvermögen besitzen. Doch ist die Menge der aufgenommenen Stoffe so gering, daß dadurch wohl nie eine Beeinflussung des Untersuchungsergebnisses zu befürchten ist. Die Schwierigkeiten bei der Durchführung des Dialysierverfahrens sind mannigfaltige, und sorgfältigstes Arbeiten ist notwendig, um zu einwandfreien Ergebnissen zu gelangen. Deshalb hat die Methode noch keine weitere Anwendung für die Diagnostik des Carcinoms gefunden. Lüttge und v. Mertz glaubten dadurch eine Verbesserung zu erzielen, daß sie aminosäurefreie Trockenpräparate als Substrat benutzten und eine quantitative Trennung von Eiweiß und Abbauprodukten versuchten, indem sie das hochmolekulare Serumeiweiß mit Alkohol zur Ausfällung brachten. Der Versuch scheiterte daran, daß keines der bisher bekannten Enteiweißungsverfahren imstande ist, immer die Eiweißkörper vollständig auszufällen und gleichzeitig ihre Abbauprodukte sämtlich in Lösung zu halten. Außerdem konnten durch Einwirkung des Fällungsmittels auf das Substrat oder durch Adsorptionsvorgänge Fehlresultate zustandekommen. Das Dialysierverfahren war aber nicht die einzige von Abderhalden zum Nachweis der Fermentwirkungen angegebene Methode. Mit Hilfe des Polarisationsapparates versuchte er ebenfalls das Auftreten von Spaltprodukten zu beobachten. Da die freiwerdenden Polypeptide und Aminosäuren im Gegensatz zu den Peptonen und Eiweißkörpern optisch aktiv sind, mußte sich eine fermentative Zerlegung der letzteren mit Carcinomserum durch eine Änderung des optischen Drehungsvermögens kenntlich machen. Dies war in der Tat der Fall. Seren mit positivem Dialysierversuch zeigten eine Änderung der Anfangsdrehung, während solche mit negativem Dialysierversuch diese konstant beibehielten. Führte Abderhalden beide Verfahren gleichzeitig durch, so bereitete er das Eiweißsubstrat für den Dialysierversuch und das Peptongemisch für die polarimetrische Bestimmung — das Eiweißsubstrat hatte sich für diesen Zweck als unbrauchbar er-

wiesen — aus ein und demselben Organ, so daß jede Fehlerquelle ausgeschaltet wurde. Demnach bestätigte auch das Polarisationsverfahren das Vorhandensein von spezifischen Fermenten im Blute Krebskranker. Weiterhin konnte man einen erfolgten Abbau dadurch feststellen lassen, daß man die infolge Vermehrung der Spaltprodukte bewirkte Konzentrationsänderung des Serums bestimmte. Dies gelang mit interferometrischen Messungen. Durch eine geeignete Apparatur, wie sie das Löwesche Interferometer darstellt, kann man sich sogenannte Beugungsspektren, durch Zerlegung von zusammengesetztem Licht entstanden, erzeugen. Läßt man die gebeugten Strahlen auf ihrem Weg zum Schirm Flüssigkeiten von verschiedener Konzentration passieren, so werden sie eine verschiedene Brechung erfahren, und die Spektren gegeneinander verschoben sein. Diese Tatsachen verwertete Hirsch für die Abderhaldensche Reaktion. Er beschickte die eine Kammer des Interferometers mit dem zu prüfenden Serum, gab in eine zweite Vergleichskammer ebenfalls Serum, in welchem jedoch keine Einwirkung auf Substrat stattgefunden hatte, und bestimmte dann die Beugung. Stammte das Serum von einem Krebskranken, so konnte in den weitaus meisten Fällen eine Veränderung des Beugungsspektrums gegenüber dem Vergleichsspektrum beobachtet werden. Ganz ohne Fehlerquellen ist das interferometrische Verfahren nicht. Da es selbst kleinere Konzentrationsänderungen mit erheblichen Interferenzbildverschiebungen beantwortet, werden Verdunstungen, Feuchtigkeitsaufnahme aus der Luft und bakterielle Infektion sofort als positive Reaktion in Erscheinung treten. Auch war die Anwendung von Trockenorganen nötig. Abderhalden und Hirsch setzten sich für die praktische Brauchbarkeit der Methode ein. Auch Volkmann berichtete über gute Ergebnisse. Andere Forscher aber sprachen sich weniger günstig aus. Tinozzi veröffentlichte kürzlich eine Arbeit, in der er über Experimente zur Widerlegung mancher Einwände, die gegen das Verfahren gemacht waren, schrieb. Es war behauptet worden, der positive Ausfall einer Reaktion hinge von Quellungs- und Absorptionsvorgängen ab. Er prüfte diese Behauptung auf ihre Richtigkeit, indem er einmal an Stelle von Serum destilliertes Wasser, physiologische Kochsalzlösung, Ringerlösung oder Normosal mit dem Trockenpräparat ansetzte und andererseits verschieden stark konzentrierte Gelatine.

Jedesmal wurden noch zwei Röhrchen ohne Trockenpräparat als Kontrolle mitgeführt. Die interferometrische Bestimmung ergab keine größeren Unterschiede in der Konzentration der einzelnen Lösungen. Zum gleichen Ergebnis war schon vorher Lendel gekommen. Dieser hatte ebenfalls den Einwand von Streck und Pfeffer, es könnte sich nicht um Erscheinungen eines fermentativen Abbaues handeln, weil die Innehaltung einer bestimmten Versuchsdauer, einer bestimmten Substratmenge und einer bestimmten Temperatur für das Zustandekommen der Reaktion nicht erforderlich wären, widerlegt und wurde darin von Tinozzi bestätigt. Immerhin mußten aber beide Forscher zugeben, daß wegen der Empfindlichkeit des Verfahrens die Fehlerquellen physikalischer Natur sehr groß sind. Besonders schwierig gestaltete sich vor allem auch die exakte Messung der Ergebnisse. Die Refraktometrie ist eine Methode, die ebenfalls auf der durch den Eiweißabbau bedingten Konzentrationserhöhung des Serums beruht. Mittels des Pulfrichschen Eintauchrefraktometers kann man den Grenzwinkel der totalen Reflexion, die das Licht durch eine Flüssigkeit erfährt, ablesen. Dieser mußte, wenn Spaltprodukte im Serum auftraten, ein anderer sein als vorher. Die Differenz aus der am Beginn des Versuches und nach 24 Stunden vorgenommenen Ablesung ergab das Resultat. Praktische Bedeutung hat dieses, wie auch die vorher geschilderten optischen Verfahren noch nicht erlangt. Das Dialysierverfahren ist die bisher beste Methode zum Nachweis des Krebses aus dem Blutserum geblieben. Bevor wir über unsere eigenen mit dieser Methode erzielten Ergebnisse berichten, seien kurz noch einige andere Versuche zur Serodiagnostik des Carcinoms gestreift. Ein solcher war die Intracutanreaktion von Boyksen. Abderhalden hatte über Beobachtungen berichtet, nach denen es gelungen war, die Abwehrfermente von einem Tier auf ein anderes zu übertragen. Das ließ den Gedanken an eine Immunotherapie des Krebses auftauchen. Man injizierte Tieren Carcinomgewebe in steigenden Dosen und hoffte auf diese Weise Abwehrfermente gegen das Tumoreiweiß in ihrem Serum zu erzeugen. Dann entnahm man den vorbehandelten Tieren Serum und spritzte es Carcinomkranken ein. Heilerfolge konnten damit nicht erzielt werden, sondern als Folge trat eine akute Verschlimmerung des Krankheitsbildes ein. Diese Erscheinungen veranlaßten Boyk-

sen, ihre abgeschwächte Wirkung als intracutane Injektion geringerer Dosen des Heilserums für die Krebsdiagnose zu verwenden. Die Heilseren stammten von Pferden, und, um die Spezifität zu wahren, waren verschiedene Tiere gegen verschiedene Krebsarten immunisiert worden, so daß jedes Serum nur auf eine bestimmte Krebsart eingestellt war. Davon injizierte Boyksen dem Patienten $^1/_2$ bis 1 ccm in die Haut. Als positive Reaktion, die nach 6 Stunden eintreten und nach 12 Stunden am ausgeprägtesten sein sollte, bezeichnete er das Auftreten einer kapillären, von einem schmalen roten Hof umgebenen Blutung. Meist beobachtete man gleichzeitig eine geringe Temperatursteigerung und leichte Schmerzhaftigkeit. Beim Gesunden fand er nur eine diffuse Rötung mit Schwellung des Unterhautzellgewebes ohne jede Hämorrhagie. Gute Ergebnisse bekam er besonders beim Krebs des Magen-Darm-Kanals. Bei der Nachprüfung berichteten Drügg und Sulger über leidlich gute Ergebnisse. Eggers unterzog die Reaktion einer eingehenden kritischen Würdigung auf Grund eines größeren Untersuchungsmaterials. Nach seiner Ansicht ist die Reaktion nur ein Zeichen erhöhter Erregbarkeit des Gewebes und kann in keiner Weise für den malignen Tumor allein in Anspruch genommen werden. Ganz ähnlich äußerte sich Harke, dessen Resultate fast die gleichen waren. Mertens modifizierte das Boyksensche Verfahren, indem er als Impfstoff Serum Krebskranker verwendete, die mit Röntgenstrahlen behandelt waren. Auch damit waren keine besseren Erfolge zu erzielen.

Eine andere, von Botelho angegebene Methode hat ebenfalls keine große Bedeutung erlangt. Sie bestand in einer Eiweißfällung mittels Zitronensäure und Jod-Jodkalilösung. Im Serum Carcinomkranker sollte dabei schon durch wenige Tropfen der Jodlösung ein Niederschlag hervorgerufen werden, während Normalserum erst bei einem stärkeren Zusatz eine Trübung erkennen ließ. Faludi veranstaltete eine große Reihe von Versuchen und gab eine Erklärung für das Zustandekommen der Reaktion. Jodkalium gehört zu den Alkaloidreagentien auf Eiweiß, die Zitronensäure dient zum Ansäuern der Lösung. Es handelt sich demnach um eine einfache Eiweißfällung. Der Niederschlag hängt ab von der Konzentration des Fällungsmittels im Verhältnis zu der des Gesamteiweißes. Bei einem Eiweißgehalt des Serums unter 6 Proz. ist die Reaktion fast

immer positiv. Infolgedessen konnten unmöglich spezifische Ergebnisse erwartet werden. Dementsprechend lauteten auch alle Mitteilungen ungünstig. Auf Grund dieser von Faludi angestellten Untersuchungen modifizierte Botelho sein Verfahren. Jedes Serum stellte er auf die konstante Eiweißmenge von 8 Proz. ein durch Eindickung im Thermostaten oder im anderen Falle durch Zusatz von physiologischer Kochsalzlösung. Die Bestimmung der Eiweißkonzentration geschah refraktometrisch. Das Auftreten des Niederschlages war jetzt — wie Hilarowicz nachwies — abhängig vom Verhältnis der Albumine zu den Globulinen. Eine erhöhte Labilität der Eiweißkörper und eine Vermehrung der Globuline bedingt die Ausflockung durch Jodkali, das in gleicher Weise durch andere Alkaloidreagentien, wie Pikrinsäure z. B. zu ersetzen ist. Positive Reaktionen finden sich deshalb überall da, wo Serumveränderungen dieser Art bestehen. Von einer Spezifität kann keine Rede sein. Besonders betont wird, daß, wie die Eiweißzusammensetzung des Blutes sich entsprechend der Geschwulstentwicklung ändert, so auch die Reaktion bei Beginn des Wachstums stets vermißt wird und erst im weiteren Verlauf und bei Zerfall des Tumors mit zunehmender Regelmäßigkeit erscheint. Die Bedeutung der Reaktion für die Sicherung der Krebsdiagnose ist also sehr gering, da sie ja nur das Vorhandensein eines Symptoms dieser Krankheit anzeigt, das in gleicher Weise bei manchen anderen differentialdiagnostisch in Betracht kommenden Krankheiten auftreten kann.

Uns nunmehr schon ganz bekannten Erscheinungen begegnen wir bei der Besprechung der von Kahn berichteten Beobachtung. Er untersuchte die hämolytische Wirkung verschiedener Organextrakte und fand dabei, daß diese durch Zusatz von normalem Serum gehemmt wird. Bei einem Vergleich der Sera mehrerer Patienten zeigte sich regelmäßig eine schwächere Hemmung der Hämolyse, wenn das betreffende Serum von einem Carcinomkranken stammte. Bei Infektionskrankheiten und Anämien wurde dasselbe beobachtet. Versuche, die wirksame Substanz aus den Extrakten zu gewinnen, führten zwar nicht zu vollem Erfolg, doch entdeckte man verwandte Beziehungen zum Natriumoleat. Die Erfahrung bestätigte, daß letzteres einen gleichwertigen Ersatz der schwer zu gewinnenden Organextrakte darstellte. Kahn und Potthoff benutzten des-

halb in Zukunft diese Lösung für ihre Versuche. Als Testobjekt verwendeten sie eine vierprozentige Aufschwemmung von frischen Hammelblutkörperchen. Um die Wirkung der normalen Hämolysine des menschlichen Blutserums auszuschalten, mußte dieses durch Zerstörung des Komplementes inaktiviert werden. Die Reaktion wurde dann folgendermaßen vorgenommen, daß in Reagenzgläsern verschieden große Mengen der Natriumoleatlösung mit stets der gleichen Menge Serum und Blutkörperchenaufschwemmung zusammengegeben wurden. Gleichzeitig wurde eine Kochsalz- und Serumkontrolle angesetzt. Die hämolytische Kraft der Natriumoleatlösung war bekannt. Während normale Sera die Hämolyse durch Natriumoleat selbst bei hoher Konzentration desselben verhinderten, vermochten das Sera von Krebskranken und den anderen schon oben genannten Krankheiten erst bei einer bedeutend geringeren. Die beschriebenen Versuche erinnern uns daran, daß schon Izar bei seinen Arbeiten über die Meiostagminreaktion eine verminderte Hemmung der hämolytischen Wirkung eines Rizinolsäuregemisches durch Krebsserum gegenüber dem eines normalen beobachtet hatte. Er wies auch darauf hin, daß die Kahnschen Befunde nichts Neues darstellen und dieselbe Erklärung wie die seinen verdienen. Als Träger der hemmenden Kraft konnte Kahn die Albumine des Serums feststellen. Nach dem schon bei der Meiostagminreaktion Gesagten nimmt es uns nicht Wunder, daß Kahn bald selbst das Verfahren als ungeeignet verwarf. Dafür beschrieb er ein neues. Er hatte im Serum - Natriumoleat - Gemisch oftmals das Auftreten einer Trübung gesehen und diese als charakteristisch für Carcinom gefunden. Infolgedessen mußte dadurch Krebsserum von dem eines anderen Patienten zu unterscheiden sein. Die Erklärung war natürlich die gleiche wie für die von Izar beschriebene Fällungserscheinung. Die Ölsäure wird normal an das Albumin gebunden, welche Verbindung löslich ist. Bei vermindertem Albumingehalt des Serums entstehen mit dem Überschuß der Ölsäure Verbindungen mit Cholesterin, Calcium usw., die auch als Niederschlag in Erscheinung treten können, und die ungebundene Ölsäure bringt die Globuline zur Ausfällung. Die gesteigerte Labilität der Eiweißkörper beim Carcinom und Zuständen, die ähnliche Blutveränderungen machen, kann eben mit den verschiedensten Mitteln augenscheinlich gemacht werden.

Waren dies Verfahren, die die Fällung der leicht reagierbaren Globuline erzielten, so gab Kahn jetzt eine Methode an, die die Verminderung des Albumingehaltes sichtbar machen sollte. Er ließ drei bis vier Tropfen Blut auf ein Filterblättchen fallen und trocknen. Danach tauchte er die Filterblättchen in Reagenzgläser, die mit einer bestimmten Ammoniumsulfatlösung gefüllt im Wasserbad erwärmt waren. Nach zehn Minuten langer Einwirkung nahm er die Blättchen wieder heraus. Erhitzte er nun das Wasserbad mit den darin verbliebenen Gläsern bis zum Sieden, so trat eine Trübung auf. Beim Serum von Gesunden war die Trübung verhältnismäßig stark, ebenso bei solchen, das von Patienten mit Infektionskrankheiten, benignen Tumoren oder auch Zuständen mit starker Hydraemie gewonnen war. Maligne Geschwülste, Leberkrankheiten, Hungerzustände und Erkrankungen mit starken Blutungen ließen nur eine bedeutend schwächere Trübung erkennen. Kahn erklärte den Vorgang folgendermaßen: Durch Halbsättigung mit Ammoniumsulfat werden die Globuline gefällt, während die Albumine in Lösung bleiben. Besonders die Albuminfraktion A., gekennzeichnet durch den geringsten Tryptophangehalt, ist charakterisiert durch ihre leichte Löslichkeit und schwierige Ausfällbarkeit. Durch das Kochen der Reagenzröhrchen nach dem Herausnehmen der Filterblättchen wird also das noch gelöst vorhandene Albumin koaguliert. Da aber beim Krebskranken die Albumine im allgemeinen und die wasserlöslichste Albuminfraktion A im besonderen eine Verminderung erfahren, so kann die Abschätzung der Trübung wohl einen Hinweis auf dieses Symptom geben. Letzteres ist jedoch, wie schon mehrmals betont, auch bei anderen Krankheiten oft in gleicher Weise vorhanden. Also wird eine positive Reaktion nicht unbedingt für Carcinom sprechen. Nach dem Wesen der Reaktion ist es klar, wenn auch größere Erfahrungen darüber fehlen, daß in den Anfangsstadien des Krebses der Ausfall negativ sein muß. Laux sprach deshalb von einer Kachexiereaktion. Auch Frégonneaus und Tinozzis aus den letzten Jahren stammende Untersuchungen zeitigten keine brauchbaren Ergebnisse, so daß dieses Verfahren keine Bedeutung für die Krebsdiagnose erlangte.

Endlich sei noch kurz die Roffosche Neutralrot-Reaktion erwähnt. Dieser gab zu 2 ccm gut zentrifugiertem

Serum fünf Tropfen einer bestimmten Neutralrotlösung. Die Mischung erschien, wurde Serum eines Gesunden verwendet, gelblich gefärbt; Serum von einem Carcinomkranken nahm aber die rote Farbe des Neutralrot an. Ausschlaggebend sollten chemisch-physikalische Veränderungen im Serum des Krebskranken sein. Roffo selbst und einige Autoren berichteten über sehr gute Erfolge mit dieser Reaktion. Eine eingehende Nachprüfung nahm Hilarowicz vor. Ihm fiel es auf, daß eine als Wasserstoffionenindikator bekannte Substanz, wie das Neutralrot, plötzlich diese Eigenschaft verlieren sollte. Nun war es bekannt, daß das Neutralrot in einer Lösung mit stärkerem Eiweißgehalt als Indikator versagt. Der Grund dazu ist in der amphoteren Natur der Eiweißkörper zu suchen, die eine Reaktion mit sauren wie basischen Indikatoren ermöglicht. Sichtete Hilarowicz seine eigenen und die Ergebnisse der anderen Autoren, so fand er überall da beim Carcinom und anderen Zuständen, besonders Lungentuberkulose, eine positive Reaktion, bei denen ein erhöhter Globulingehalt im Serum vorhanden war, und negativer Ausfall trat dann ein, wenn diese Globulinvermehrung nicht festzustellen war. Es lag also nahe, die positive Roffosche Reaktion durch den Eintritt einer Bindung des Neutralrotes an die Globuline, die ihrer Natur nach Säuren darstellen, zu erklären. Mit dieser Erklärung verliert sie aber ihren Wert für die Diagnose des Krebses.

Nach dieser Besprechung der bekanntesten Methoden zur Serodiagnostik des Carcinoms sei es gestattet, kurz über einige eigene Versuche mit dem Abderhaldenschen Dialysierverfahren zu berichten. Der Verfasser hatte Gelegenheit, das Verfahren im Abderhaldenschen Institut selbst kennenzulernen, und hat sich streng an die dort gegebenen Vorschriften gehalten. Die Untersuchungen wurden an Patienten der chirurgischen Universitätsklinik Halle a. S. angestellt, so daß in den meisten Fällen die klinische Diagnose durch die Operation oder Sektion bestätigt werden konnte. Die zu den Versuchen verwendeten Substrate — es standen nur Magen-, Rectum- und Mamma-Carcinom zur Verfügung — waren aus Operationsmaterial selbst hergestellt und sorgfältig bearbeitet. Jedes Serum wurde mit verschiedenen Substraten angesetzt und zur Kontrolle auch ohne Substrat. Als weitere Organkontrolle wurde ständig auch ein Röhrchen mit Plazenta

als Substrat mitgeführt. Vor jedem Versuch wurde die in Anwendung kommende Substratmenge mit Alkohol, Äther und destilliertem Wasser gut ausgeschüttelt. Danach wurde zweimal mit destilliertem Wasser und einmal mit physiologischer Kochsalzlösung gekocht, und das Substrat zwischen Filterpapier mit ausgeglühten Pinzetten getrocknet. Je $1^1/_2$ ccm von dem gut zentrifugierten Serum wurden in verschiedene Röhrchen mit verschiedenen Substraten und in ein Röhrchen ohne Substrat gegeben. Die Röhrchen wurden durch Überschichtung mit $^1{}_2$ ccm Toluol verschlossen und 16 Stunden in den Brutschrank gestellt. Nach Ablauf dieser Zeit wurden Serum und Substrat in die vorher geprüften Dialysierhülsen gefüllt und drei Stunden bei Zimmertemperatur gegen 20 ccm physiologischer Kochsalzlösung dialysiert. Dann wurden 10 ccm des Dialysates mit 1 ccm einer 1 proz. Ninhydrinlösung genau eine Minute vom Aufsteigen der ersten Blasen an gekocht und nach dem Erkalten das Ergebnis abgelesen. Auf diese Weise wurde das Serum von insgesamt 50 Patienten untersucht. Darunter waren 20 Magencarcinome, von denen 12 eine stark positive und 7 eine mittelstark positive Reaktion gaben. Bei 14 von diesen Fällen wurde die schon klinisch einwandfreie Diagnose durch die Operation bestätigt. Der negative Ausfall wurde bei einer 32jährigen Patientin mit einem großen inoperablen, das ganze Antrum und einem Teil des Korpus ausfüllenden Carcinom erzielt. Von zwei operativ sichergestellten Pankreascarcinomen reagierte das eine mit Magencarcinom positiv, das andere negativ. Das Serum eines Patienten mit Fibrosarkom des Oberkiefers gab ebenfalls einen mittelstark positiven Ausfall mit Magencarcinom als Substrat. Sonst aber waren die Ergebnisse sreng spezifisch. Das Serum der Kranken mit Magencarcinom reagierte nie mit Mamma- oder Rektumcarcinom — andere Substrate standen leider nicht zur Verfügung —. Ein Ösophaguscarcinom, eine durch maligne Struma bedingte Ösophagusstenose und ein Lebercarcinom gaben ebenfalls mit diesen Substraten keine Reaktion. Weiterhin wurde das Serum von 9 Patienten mit Rektumcarcinom untersucht, von denen 5 durch Operation, die übrigen 4 aber klinisch einwandfrei durch Rektoskopie diagnostiziert waren. Dabei erhielt ich fünfmal einen stark positiven, dreimal einen mittelstark und einmal einen schwach positiven Ausfall des Dialysierversuches. 3 durch Operation und mikroskopische Unter-

suchung bestätigte Mammacarcinome reagierten jedesmal mit ihrem entsprechenden Substrat stark positiv. Auch in diesen Fällen wurde nie ein unspezifischer Ausfall mit einem anderen Substrat gefunden. Die letzten zwölf Sera stammten von krebsfreien Individuen; 5 von ihnen, die mit unbestimmten Magenbeschwerden in die Klinik kamen, ließen klinisch und röntgenologisch — ein Fall wurde auch probelaparotomiert — nichts Pathologisches am Magen erkennen. Sie gaben mit sämtlichen Substraten ein negatives Ergebnis. Ein Verdacht auf Magen- oder Pankreascarcinom, der bei der Sektion sich als Cholecytitis erwies, eine Cholelithiasis (operiert), 2 Ulcera duodeni (operiert) und ein chronischer Ileus (operiert) reagierten ebenso. Das Serum eines Patienten mit Sarkom der Wirbelsäule, der zur Sektion kam, zeigte im Gegensatz zu dem obengenannten Fibrosarkom des Oberkiefers keinerlei Abbauerscheinungen beim Dialysierversuch, und gleichfalls blieb bei dem Serum einer Patientin mit Fibroadenom der Mamma (operiert und mikroskopisch untersucht) jegliche Reaktion aus.

Man kann wohl auf Grund dieser Untersuchungen behaupten, daß das Abderhaldensche Dialysierverfahren schon in der heutigen Form recht brauchbare Resultate liefert. Wenn es noch keine weitere Anwendung gefunden hat, so liegt das hauptsächlich an der zeitraubenden und nicht einfachen Durchführung der Versuche.

Am Schlusse meiner Arbeit ist es mir eine angenehme Pflicht, Herrn Professor Dr. Voelcker für die freundliche Überlassung des Themas sowie des Untersuchungsmaterials an seiner Klinik meinen ergebensten Dank auszusprechen.

Ferner fühle ich mich Herrn Geheimrat Prof. Dr. E. Abderhalden zu Dank verpflichtet, daß es mir gestattet war, in seinem Institut das Dialysierverfahren näher kennenzulernen.

Literaturverzeichnis.

1. Abderhalden, Emil: Die Abderhaldensche Reaktion. 5. Aufl. Die Abwehrfermente. Verlag Urban, Schwarzenberg.
2. Abderhalden und Buadze: Beweis für die Fermentnatur der der Abderhaldenschen Reaktion zugrundeliegenden Vorgänge. Mediz. Klinik Nr. 43, 1928.
3. Ascoli, M.: Die Meiostagminreaktion bei bösartigen Geschwülsten. Ergeb. d. inneren Medizin u. d. Kinderheilk. Bd. 25, S. 944—987.
4. Bendien, S. G.: Hämagglutiningehalt des Blutserums bei Carcinompatienten. Neederlendsch. Tijdschr. v. geneesk. Jg. 70. 1. Hälfte, S. 2856—2858.
5. Berner: Über Adsorptionserscheinungen bei dem Abderhaldenschen Dialysierverfahren. Münch. med. Woch. Nr. 15, 1914.
6. Bernhard, Friedrich: Zur Carcinomdiagnose. Mitteil. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. Bd. 38, Heft 2, S. 204—209.
7. Blumenthal und Fränkel: Untersuchungen mit der Meiostagminreaktion (Ascoli u. Izar). Münch. med. Woch. Nr. 3, 1914.
8. Bock, H. und Rausche, C.: Über die Bedeutung der Blutgerinnungsvalenz für die Krebsdiagnose. Dtsch. med. Woch. Jg. 52, Nr. 48, 1926.
9. Boyksen, Otto: Eine Intrakutanreaktion bei adenogenem Carcinom des Darmtraktus. Zentralbl. f. Chir. Nr. 51, 1919.
10. Boyksen, Otto: Intrakutanreaktion bei Carcinom. Zentralbl. f. Chir. Nr. 17, S. 29, 1924.
11. Boyksen, Otto: Zur Intrakutanreaktion bei Carcinom. Zentralbl. f. Chir. Nr. 17, S. 894—896, 1924.
12. Boyksen, Otto: Biochemische Reaktion bei Carcinom. Münch. med. Woch. Nr. 4, 1919.
13. Brieger: Antitrypsingehalt des Blutserums bei Krebs. Therapeut. Monatsh. 1910, Heft 3, S. 148.
14. Brieger und Trebing: Über die antitryptische Kraft des Blutserums ,insbesondere bei Krebskranken. Berl. klin. Woch. Nr. 22, 1908.
15. Brüggemann, Alfred: Beitrag zur Serumdiagnose maligner Tumoren. Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. Bd. 6 S. 877 bis 901, 1913.
16. Budde, W.: Biochemische Reaktion bei Carcinom. Zentralbl. f. Chir. Jg. 47, Nr. 25, S. 611—614.

17. Büttner, H. F.: Der serologische Krebsnachweis nach Kahn. Klin. Woch. Jg. 3, Nr. 38.
18. Büttner, H. F.: Die klinische Bedeutung der Blutveränderungen beim Krebskranken. Bruns Beiträge z. klin. Chir., Bd. 135, H. 4, S. 569—586.
19. Drügg, W.: Zur Immunodiagnostik und -therapie des Carcinoms. Zentralbl. f. Chir. Nr. 39, 1920.
20. Dungern, E. v.: Über Verwertung spezifischer Serumreaktionen für die Carcinomforschung. Zeitschr. f. Krebsforschg. Bd. 5, S. 48.
21. Dungern, E. v.: Zu Edzards Mitteilung: „Über die Serodiagnostik des Carcinoms nach v. D." Berl. klin. Woch. Nr. 5, 1911.
22. Eggers, F.: Zur Bewertung der von Boyksen angegebenen diagnostischen Carcinomreaktion. Münch. med. Woch. Nr. 19, 1923.
23. Faludi, Fr.: Über die Botelhosche Reaktion. Biochem. Zeitschr. Bd. 162, H. 1/2, S. 116—121.
24. Frégonneau: Über die klinische Brauchbarkeit der Kahnschen Reaktion zur serologischen Diagnostik der malignen Tumoren. Archiv. f. Verdauungskrankheiten, Bd. 39, H. 5/6, 375—387, 1926.
25. Frégonneau: Ergebnisse mit der Kahnschen Serodiagnostik der malignen Tumoren nach der verbesserten Technik. Klin. Woch. Nr. 10, 1927.
26. Freund und Kaminer: Über die Beziehungen zwischen Tumorzellen und Blutserum. Biochem. Zeitschr. Bd. 26, S. 312, 1910.
27. Freund, F.: Chemische Diagnose des Carcinoms. Wiener klin. Woch. Nr. 1, S. 257—260, 1929.
28. Fritsch: Die Carcinomreaktion nach Abderhalden. Beitr. z. klin. Chir. Bd. 91, H. 3.
29. Fritsch: Der praktische Nutzen der Abderhaldenschen Carcinomreaktion. Arch. f. klin. Chir. Bd. 105, H. 2.
30. Fuld, F.: Über die Kellingsche Serumreaktion bei Carcinomatösen. Berl. klin. Woch. Nr. 18, 1905.
31. Green: Beiträge zur Serodiagnostik des Krebses. Zeitschr. f. Imm.-Forschg. u. exp. Therapie Bd. 23, H. 5.
32. Guthmann und Schneider: Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit bei Carcinom. Münch. med. Woch. S. 1172, 1926.
33. Halpern, A.: Über neuere Methoden der serologischen Geschwulstdiagnostik. Mitteil. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. Bd. 27, H. 2, S. 340—358.
34. Halpern, A.: Über Serodiagnostik der Geschwülste mittels Komplementablenkungsreaktion. Münch. med. Woch. Nr. 17, 1913.
35. Harke, W.: Der Wert der serologischen Carcinomdiagnostik nach Boyksen. Münch. med. Woch. Nr. 4, 1924.
36. Hauptmann, O.: Das Wesen der Abwehrfermente bei der Abderhaldenschen Reaktion. Münch. med. Woch. Nr. 21, 1914.
37. Herzfeld: Zur Frage der Spezifität bei der Abderhaldenschen Reaktion. Dtsch. med. Woch. Nr. 39, 1915.
38. Hilarowicz und Jankowsky-Hilarowicz: Über das Wesen und den klinischen Wert der Krebsreaktion nach Roffo. Zeitschr. f. Krebsforschg. Bd. 26, S. 214, 1928.

39. Hilarowicz, H.: Über das Wesen und den Wert der Botelhoschen Reaktion. Zentralbl. f. Chir. Jg. 53, Nr. 48, S. 3038—3042. 1926.
40. Hirsch, P.: Die interferometrische Methode zum Studium der Abwehrfermente. Fermentforschg. 1. Jg., Nr. 1.
41. Hirsch, P.: Die Abderhaldensche Reaktion mittels der quantitativen interferometrischen Methode. Klin. Woch. Nr. 28 29. 1925.
42. Hoche, O. und Moritzsch: Zur Frage der Blutgruppenspezifität der malignen Tumoren und deren gruppenspezifische Bekämpfung. Mitteil. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. Bd. 39, H. 3, S. 409—414, 1926.
43. Hoffgaard: Die Bedeutung der Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit für die Diagnose des Carcinoms. Münch. med. Woch. Nr. 8, 1924.
44. Izar, J.: Über die Natur der Meiostagminreaktion bei bösartigen Geschwülsten. Zeitschr. f. Immunitätsforschg. u. exp. Therapie. Bd. 21, H. 1/5, S. 301—308.
45. Izar, J.: Über eine neue Form der Meiostagminreaktion bei bösartigen Geschwülsten: Die präzipitierende Meiostagminreaktion. Klin. Woch. Jg. 2, Nr. 14.
46. Jòsza und Tokeoka: Untersuchungen über die Epiphaninreaktion bei Krebskranken. Dtsch. med. Woch. Jg. 40, Nr. 12.
47. Kahn, H.: Über eine einfache Flockungs-Trübungsreaktion bei malignen Tumoren. Klin. Woch. Jg. 2, Nr. 29.
48. Kahn, H.: Die Chemie der malignen Tumoren und die chemischen Veränderungen im krebskranken Organismus mit besonderer Berücksichtigung der serodiagnostischen Methoden und ihrer chemischen Grundlagen. Ergebn. d. inn. Medizin u. Kinderheilk. Bd. 27, S. 365—422, 1922.
49. Kahn, H.: Krebs-Serodiagnostik mit der Albumin A-Reaktion und quantitativer Bestimmung der Trübung durch ein Opalometer. Klin. Woch. Jg .6, Nr. 10, 1927.
50. Kahn, H.: Die Differentialdiagnose maligner Tumoren aus wenigen Tropfen Blut. Klin. Woch. Jg. 3, Nr. 21, 1924.
51. Kahn und Potthoff: Die Hemmung der Natriumoleathämolyse durch das Serum bei verschiedenen Krankheiten, insbesondere bei malignen Tumoren. Klin. Woch. Nr. 8, 1922.
52. Kelling: Die Ursache, Verhütung und die Blutserumdiagnose der Magen- und Darmkrebse. Münch. med. Woch. Nr. 43, 1904.
53. Kelling: Über die Blutserumreaktion der Carcinomatösen. Berl. klin. Woch. Nr. 29 u. 30, 1905.
54. Kelling: Bluntersuchungen bei Carcinomatösen mit neuer, verbesserter Methode. Wien. klin. Woch. Nr. 26, 1914.
55. Kessel, F. K.: Senkungsgeschwindigkeit der roten Blutkörperchen im Citratplasma bei bösartigen Geschwülsten. Arch. f. klin. Chir. Nr. 151, S. 811—813.
56. Krebs, H. A. und Kubowitz, Fr.: Uebr den Stoffwechsel von Carcinomzellen im Carcinomserum und Normalserum. Biochem. Zeitschr. Bd. 189, H. 1/3, S. 194—202, 1927.
57. Laux, F. G.: Zur klinischen Brauchbarkeit der serologischen Carcinomreaktion nach Kahn. Klin. Woch. Jg. 4, Nr. 9.

58. Lickint: Über den differentialdiagnostischen Wert der Bestimmung der Erythrocytensenkungsgeschwindigkeit bei Carcinom. Med. Klin. S. 1314—1316, 1928.
59. Löhr: Die Senkungsgeschwindigkeit der roten Blutkörperchen als diagnostisches Hilfsmittel bei chirurgischen Erkrankungen. Mitteil. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. Bd. 34, S. 229.
60. Mertens, W. F.: Über die diagnostische Anwendung des Serums von bestrahlten Krebskranken und über die Wirkungsweise der Röntgenstrahlen. Dtschr. Zeitschr. f. Chir. Bd. 179, H. 3/4, 1923.
61. Nather, K. und Orator, W.: Refraktometrische Serumuntersuchungen über Krebskrankheiten und Disposition. Mitteil. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. Bd. 35, H. 5, S. 611, 1922.
62. Otto und Blumenthal: Erfahrungen mit dem Abderhaldenschen Dialysierverfahren. Dtsch. med. Woch. Nr. 41, 1914.
63. Oeller: Über den klinischen Wert der Abderhaldenschen Blutfermente. Münch. med. Woch. Nr. 43, 1914.
64. Oeller und Stephan: Klinische Studien mit dem Dialysierverfahren nach Abderhalden. Münch. med. Woch. Nr. 1 und 2, 1914.
65. Oeller und Stephan: II. Mitteilung: Die serologische Tumordiagnose. Münch. med. Woch. Nr. 11, 1914.
66. Oeller und Stephan: Berichtigung zu unserer Arbeit in Nr. 11. Münch. med. Woch. Nr. 14, 1914.
67. Perlmann, S. und Rodin, A.: Zur Frage über die Bedeutung der Blutgerinnungsvalenz für die Krebsdiagnose. Zentralbl. f. Chir. Jg. 54, Nr. 32, S. 1995—1997, 1927.
68. Pfeffer, G.: Über die klinische Brauchbarkeit der interferometrischen Methode zum Nachweis der Abderhaldenschen Reaktion. Dtsch. med. Woch. Nr. 47, 1927.
69. Plaut: Über Adsorptionserscheinungen bei dem Abderhaldenschen Dialysierverfahren. Münch. med. Woch. Nr. 5, 1914.
70. Pregl: Beiträge zur Methodik des Dialysierverfahrens. Fermentforsch. 1. Jahrg., Nr. 1, 1914.
71. Roffo, A. H.: Über eine Reaktion für die Krebsdiagnose. Zeitschr. f. Krebsforschg. Bd. 23, S. 89, 1926.
72. Rominger: Über Erzeugung von Komplementbindungsreaktionen durch Zusatz von chemischen Substanzen zum normalen Serum. Münch. med. Woch. Nr. 16, 1913.
73. Roosen und Blumenthal: Erfahrungen mit der Meiostagminreaktion. Dtsch. med. Woch. Nr. 12, 1914.
74. Sachs, H.: Betrachtungen über die Serodiagnostik der Geschwülste. Strahlentherapie, Bd. 15, H. 6, S. 795—807.
75. Sachs, H.: Immunbiologische Betrachtunoen zum Krebsproblem. Zeitschr. f. Krebsforschg. Bd. 29, S. 19, 1929.
76. Schaudig: Der Phosphorgehalt des Blutes bei Carcinom. 45. Tagung d. Deutsch. Ges. f. Chir. 1925.
77. Schierge: Zur Kenntnis der proteolytischen Wirkung des Menschenserums. Zeitschr. f. exp. Med. Bd. 32, S. 142, 1923.
78. Schumacher, H.: Untersuchungen über den Milchsäuregehalt des Blutes bei Carcinomkranken. Klin. Woch. Jg. 5, Nr. 12.
79. Stephan: Die Natur der Abwehrfermente. Münch. med. Woch. Nr. 15, 1914.

80. Sulger, F.: Über den diagnostischen Wert der serologischen Intrakutanreaktion bei Carcinom. Med. Klin. Nr. 43, 1922.
81. Tinozzi, Fr. P.: Refraktometrische Untersuchungen von Blutserum, besonders bei Kranken mit bösartigen Geschwülsten. Zeitschr. f. Krebsforschg. Bd. 26, S. 254, 1928.
82. Tinozzi, Fr. P.: Untersuchungen über den praktischen Wert der interferometrischen Methode für die Krebsdiagnose. Zeitschr. f. Krebsforschg. Bd. 26, S. 286, 1928.
83. Tinozzi, Fr. P.: Über die Kahnsche Albumin A-Reaktion zur Diagnose von bösartigen Geschwülsten. Zeitschr. f. Krebsforschg. Bd. 24, H. 5, S. 477, 1927.
84. Volkmann, K.: Serologische Spezifität und Diagnostik genitaler Tumoren der Frau. Klin. Woch. Jg. 5, Nr. 19.
85. Vorschütz: Die Diagnose des Carcinoms nach neuen Gesichtspunkten. Zentralbl. f. Chir. Nr. 25, 1922.
86. Watermann, M.: Zur Meiostagminreaktion. Zeitschr. f. d. ges. experimentelle Medizin Bd. 37, H. 3/6, S. 249, 1923.
87. Weitzner: Hämagglutiningehalt des Blutserums Carcinomkranker. Med. Klin. Nr. 52, 1925.
88. Wolfsohn, H.: Über Serodiagnostik der Carcinome. Arch. f. klin. Chir. Bd. 102, H. 1, S. 247—288.
89. Wohlfahrt: Zur Frage des Phosphorgehaltes des Blutes bei verschiedenen Erkrankungen, insbesondere bei Carcinom. Dtsch. Zeitschr. f. Chir. Bd. 186, H. 1/2, S. 20, 1924.

Lebenslauf.

Als Sohn des Reichsbahnamtmannes Johannes Schwarzkopf wurde ich, Johannes Werner Schwarzkopf, am 22. März 1906 in Schkeuditz geboren. Nach dreijähriger Vorschulbildung besuchte ich die Lateinische Hauptschule der Franckeschen Stiftung und das Stadtgymnasium zu Halle a. S. An letzterem bestand ich im Herbst 1924 die Reifeprüfung. Danach widmete ich mich dem medizinischen Studium an der Universität Halle a. S., woselbst ich nach vier Semestern die ärztliche Vorprüfung ablegte. Im zweiten klinischen Semester war ich in Würzburg immatrikuliert; die übrigen verbrachte ich ebenfalls an der Universität Halle a. S. und bestand dort im Dezember 1929 das ärztliche Staatsexamen. Zur Zeit bin ich als Medizinalpraktikant am Städt. Krankenhaus zu St. Georg in Leipzig tätig.